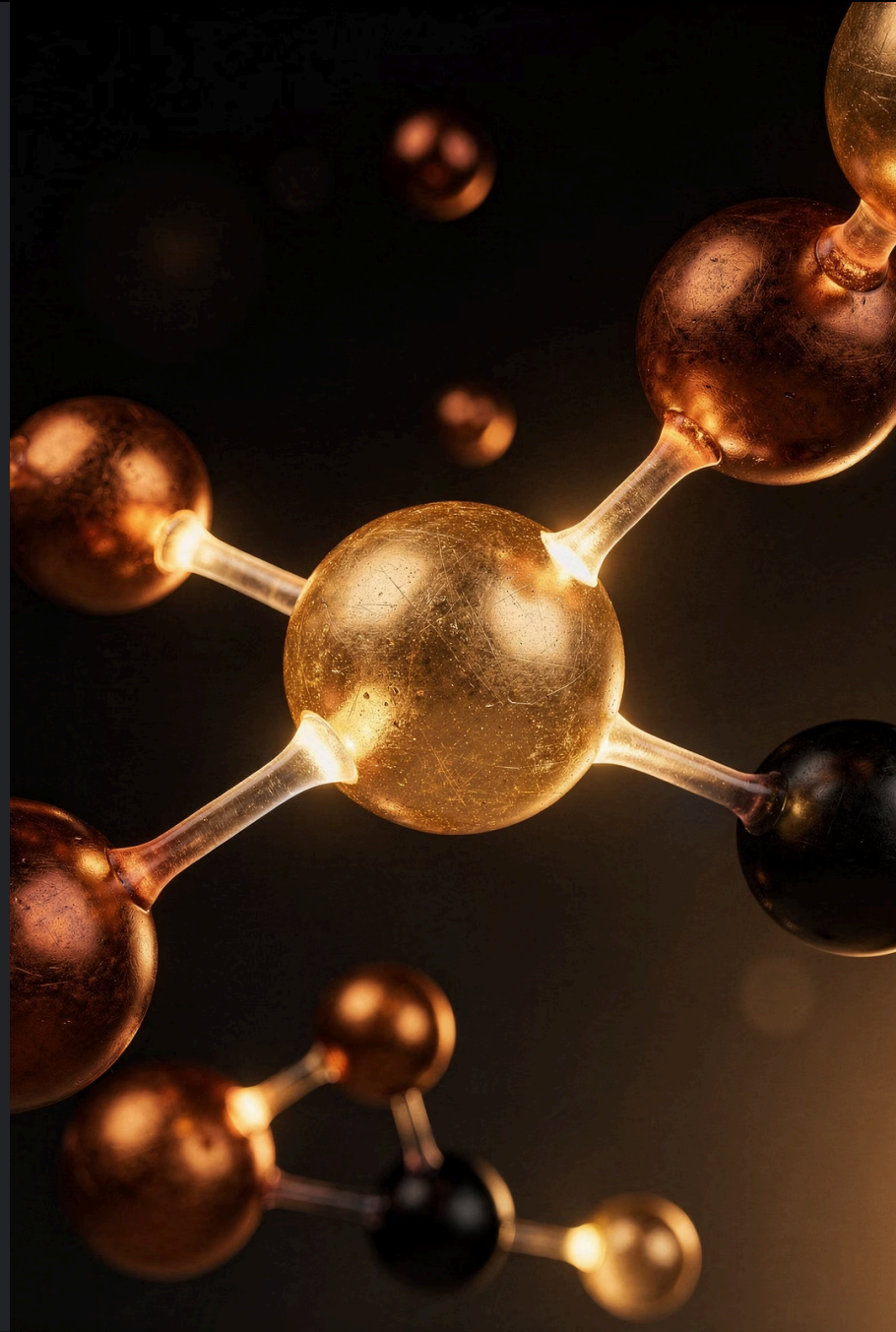
Grignard Reaktifleri ve Alkol Sentezi

Ders Sunumu

Teradigma



Karbon: Doğal Eğilimi ve Kısıtlaması

Karbon atomu, elektronegatifliği (yaklaşık 2.55) nedeniyle halojenler ve oksijenle bağ kurduğunda kısmi pozitif yük (δ+) kazanır.

→ Elektrofilik Karakter

Bu durum karbonu **elektrofilik** karaktere büründürür

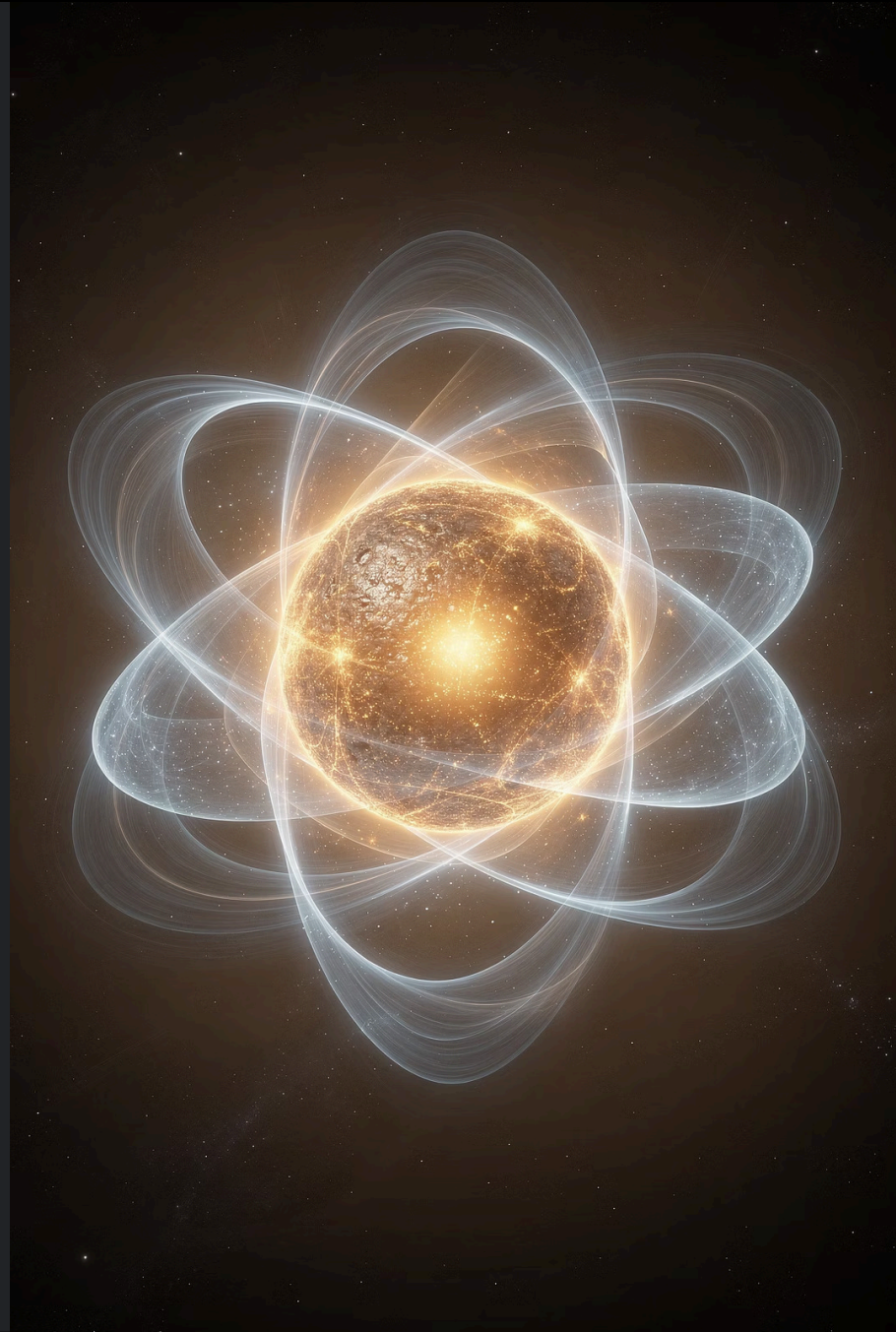
→ Nükleofilik Dönüşüm

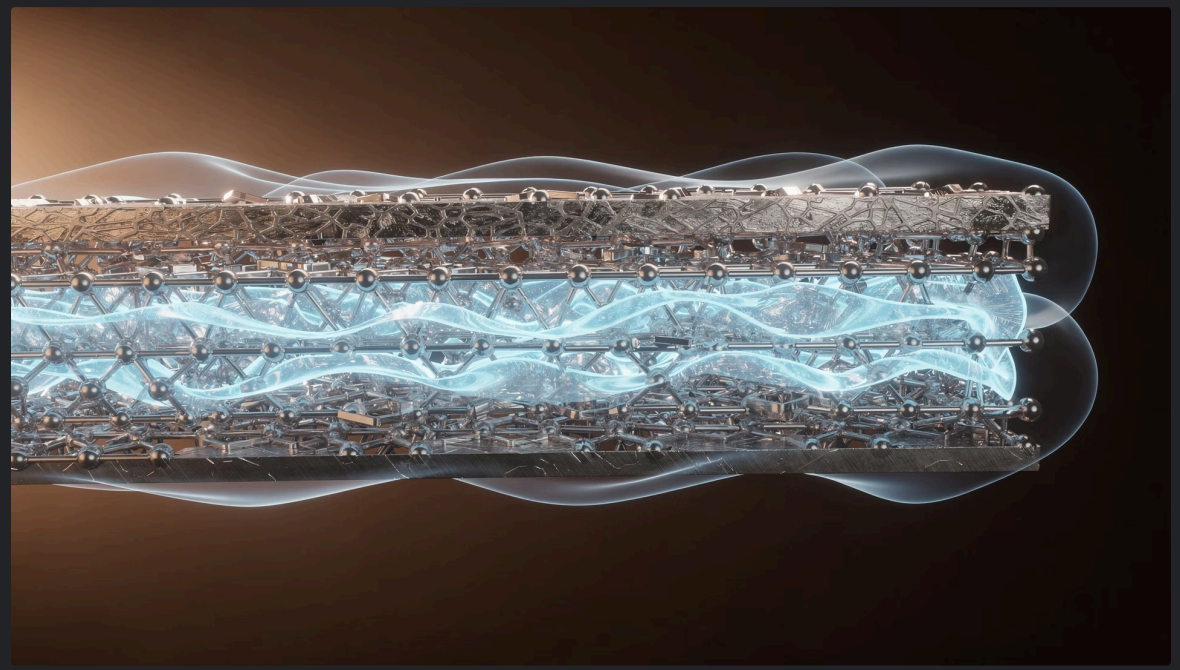
Yeni bir karbon iskeleti inşa etmek için ise karbonun **nükleofilik** karaktere dönüştürülmesi gerekir

→ Zorunlu Tersine Çevirme

Bu dönüşüm, karbonun doğal elektronegatifliğinin tam tersine çevrilmesini zorunlu kılar

> Şuursuz bir atomun bu dönüşümü "istemesi" söz konusu değildir — gerekli koşullar tasarlandığında, atomun fıtratındaki potansiyel açığa çıkar.





Magnezyum: Hassas Bir Konumlandırma

Magnezyumun elektronegatifliği (yaklaşık 1.31), karbonunkinden belirgin şekilde düşüktür. R–X bileşiği Mg metali ile etkileşime girdiğinde, bağ elektronları karbon üzerine yoğunlaşır ve karbon kısmi negatif yük (δ−) kazanır.

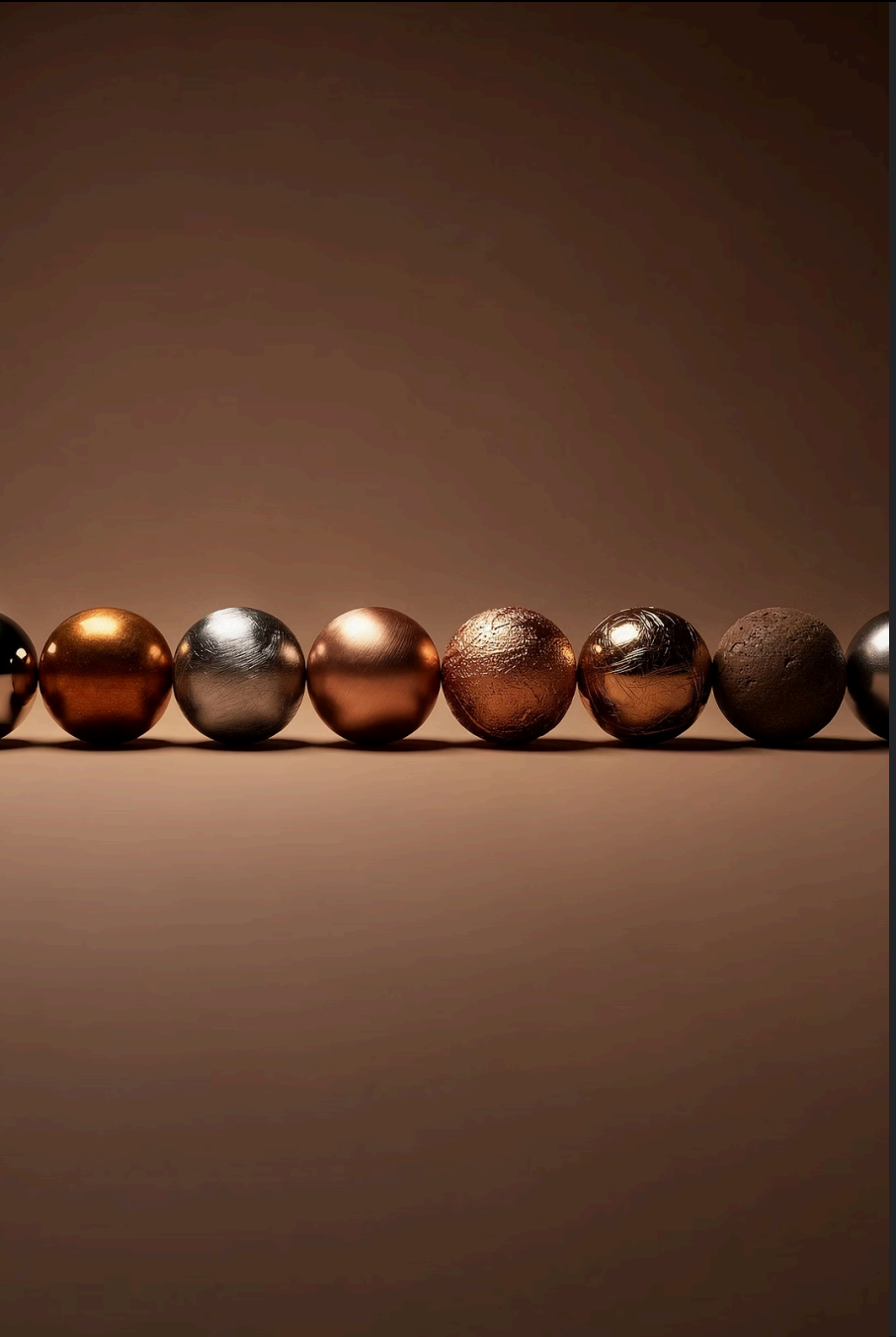
> Cansız bir atomun özelliklerinin, belirli bir amaç doğrultusunda bu denli hassas biçimde manipüle edilebilmesi dikkat çekicidir.

Güçlü Nükleofil

Karbon, güçlü bir nükleofil karakterine büründürülür

Umpolung

Kimyada bu dönüşüme **Umpolung** (kutupluluk değişimi) adı verilir



Neden Tam Magnezyum?

Periyodik tablodaki her metal bu reaksiyon için uygun değildir:

Lityum (0.98)

Çok yüksek iyonik karakter → kontrolsüz, yangın riski yüksek

Magnezyum (1.31)

İdeal polar kovalent → kararlı fakat reaktif; karbonil grubuna katılabilir

Çinko (1.65)

Düşük polarite → yetersiz nükleofil

Sodyum (0.93)

Tamamen iyonik → alkol vermez, yan ürün oluşturur

Magnezyum, reaktivite ve stabilite arasında kıl payı bir denge noktasında konumlandırılmıştır.

İndüksiyon Periyodu: Kabuğu Kırmak

Reaksiyon başlamadan önce magnezyum yüzeyindeki koruyucu MgO tabakasının aşılması gerekir.

01

İndüksiyon Periyodu

Bu bekleme sürecine **indüksiyon periyodu** adı verilir

02

Aktivasyon

Az miktarda iyot (I_2) veya dibromoetan bu yüzeyi aktive etmek için kullanılır

03

Taze Metal

Aktivasyon, magnezyum yüzeyinde taze metal atomlarını açığa çıkarır

04

Reaksiyon Başlangıcı

Organik halojenür bu noktalara tutunarak reaksiyonu başlatır

Grignard Reaktifinin Hazırlanması

Genel denklem: **R–X + Mg → R–Mg–X**

Bileşenler

R: alkil veya aril grubu; X: halojen (Cl, Br, I)

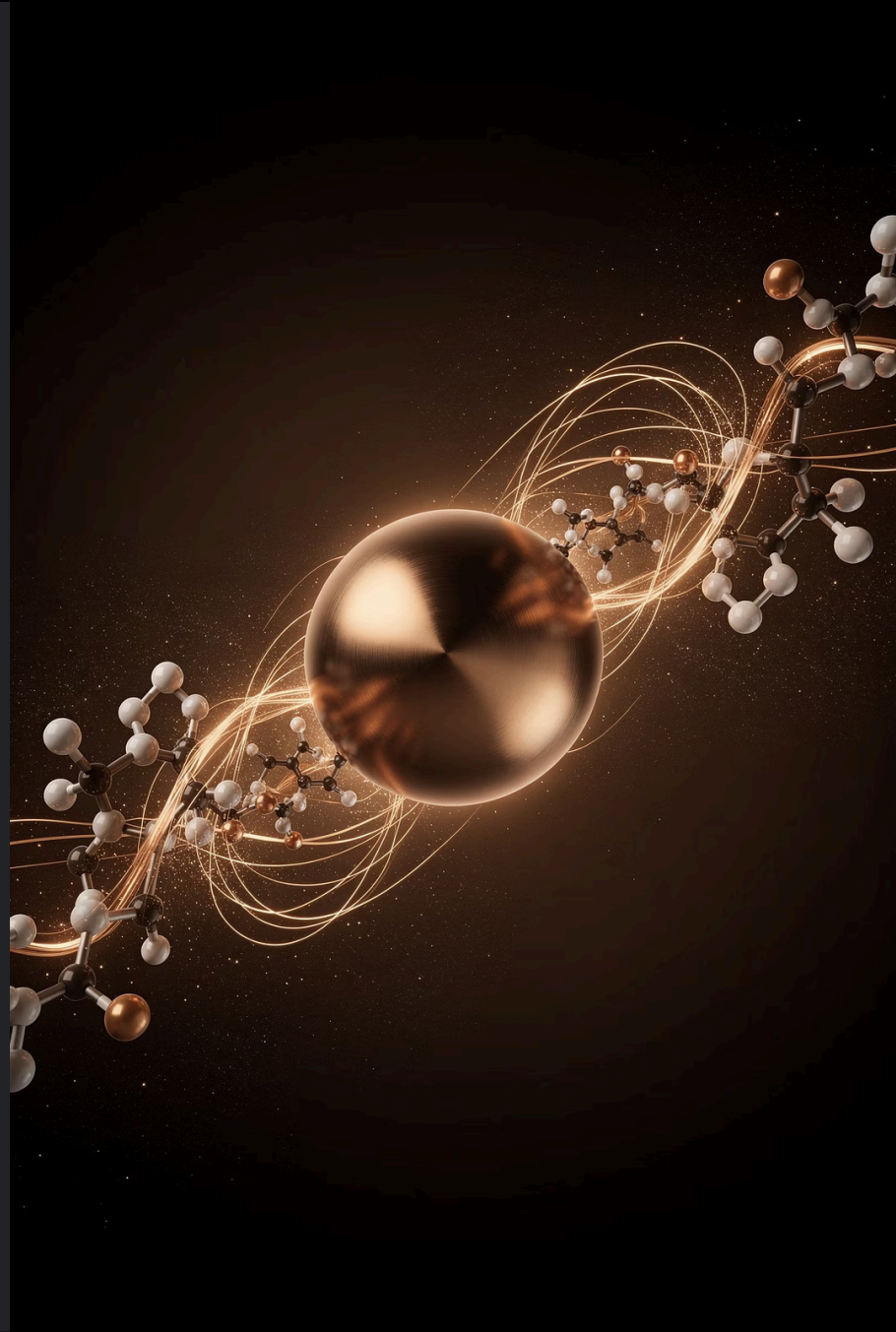
Heterojen Yüzey Reaksiyonu

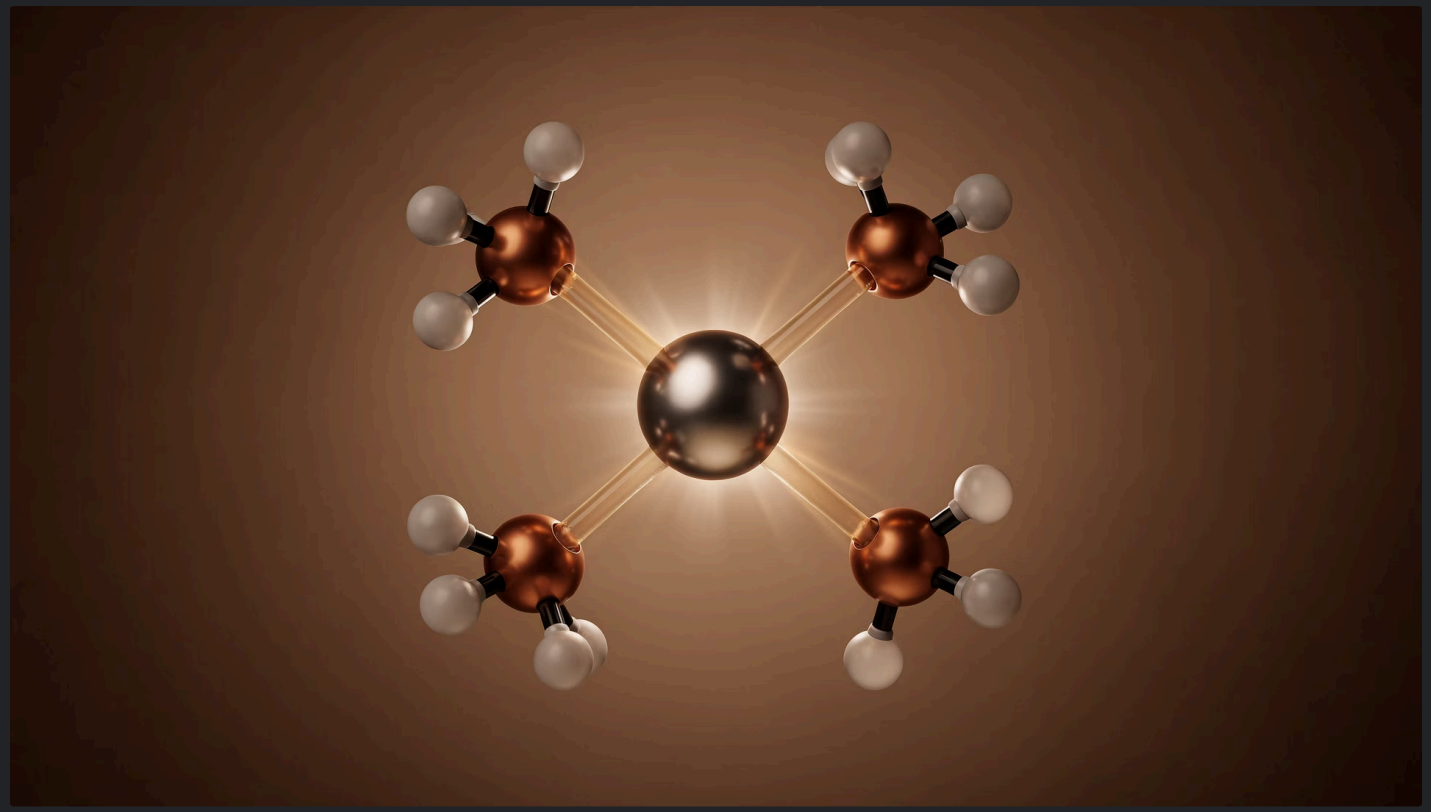
Katı Mg ile sıvı halojenürün etkileşimini kapsayan heterojen bir yüzey reaksiyonudur

Mekanizma

Elektron transfer süreçleriyle başlar

> Reaksiyonun arka planındaki mekanizma, sade denkleme kıyasla çok daha karmaşık bir işleyişe sahiptir.





Çözücünün Rolü: Bir İskele

Dietil eter veya THF gibi çözücüler, sadece pasif bir taşıyıcı değil, reaktifin yapısının ayrılmaz bir parçasıdır.

Lewis Asidi

Magnezyum atomu Lewis asidi özelliği taşır — elektron eksiği bir merkezdir

Koordinasyon

Eter moleküllerindeki oksijen, ortaklanmamış elektron çiftlerini magnezyuma sunar (koordinasyon)

Tetrahedral Geometri

Bu solvatasyon, magnezyumun tetrahedral geometriye ulaşmasını ve kararlı kalmasını sağlar

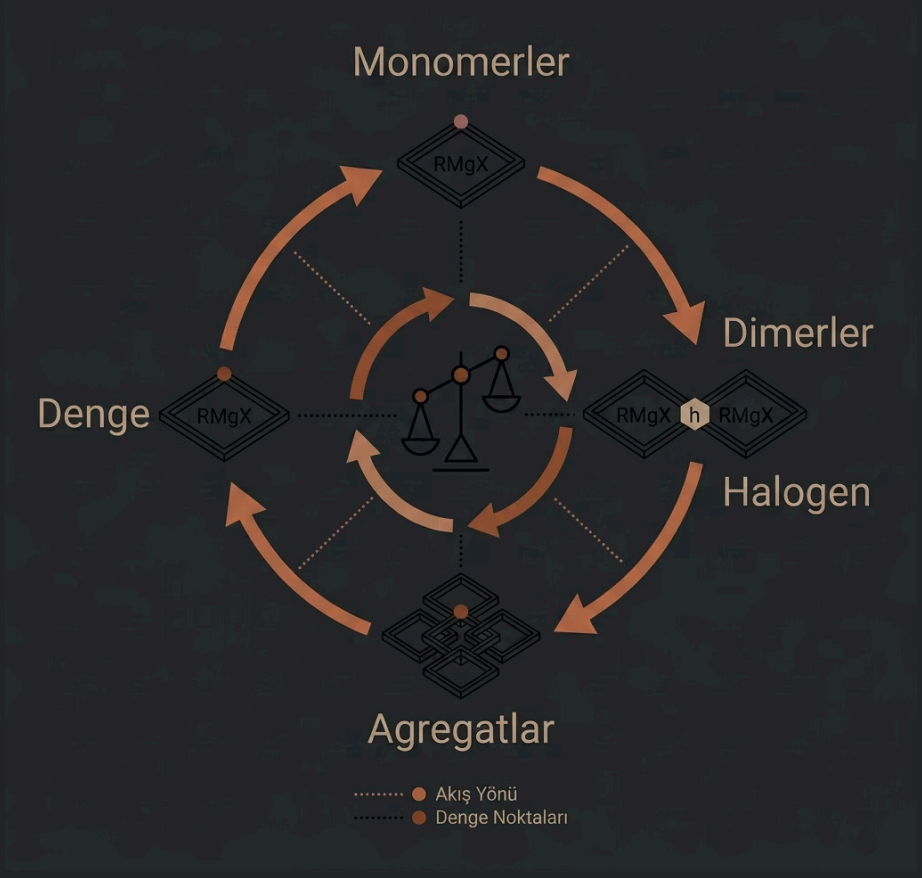
Homojen Dağılım

Bileşiğin çözelti içinde homojen dağılımı böylece mümkün olur

Schlenk Dengesi: Dinamik Bir Düzen

Çözelti ortamında Grignard reaktifi tek bir formda değil, dinamik bir denge içinde bulunur:

$$2\,RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$



Sürekli Dönüşüm

Monomerler, dimerler ve daha büyük kümeler (agregatlar) sürekli dönüşüm halindedir

Köprü Yapılar

Halojen atomları iki magnezyum arasında köprü kurarak dimerik yapılar oluşturur

Ab Initio Simülasyonları

2017 tarihli ab initio simülasyonları, bu dengenin çözücü dinamikleri tarafından yönetildiğini ortaya koymuştur

Dioksan Etkisi

Dioksan eklenmesiyle denge tamamen sağa kaydırılabilir ve saf R_2Mg elde edilebilir

Schlenk Dengesinin Anlamı

Bu dinamik yapı, ilk bakışta kaotik görünse de son derece işlevsel bir mekanizmadır.

Tampon Sistemi

Ortamdaki nükleofil konsantrasyonu düzenlenir — bu bir **tampon sistemi** gibi çalışır

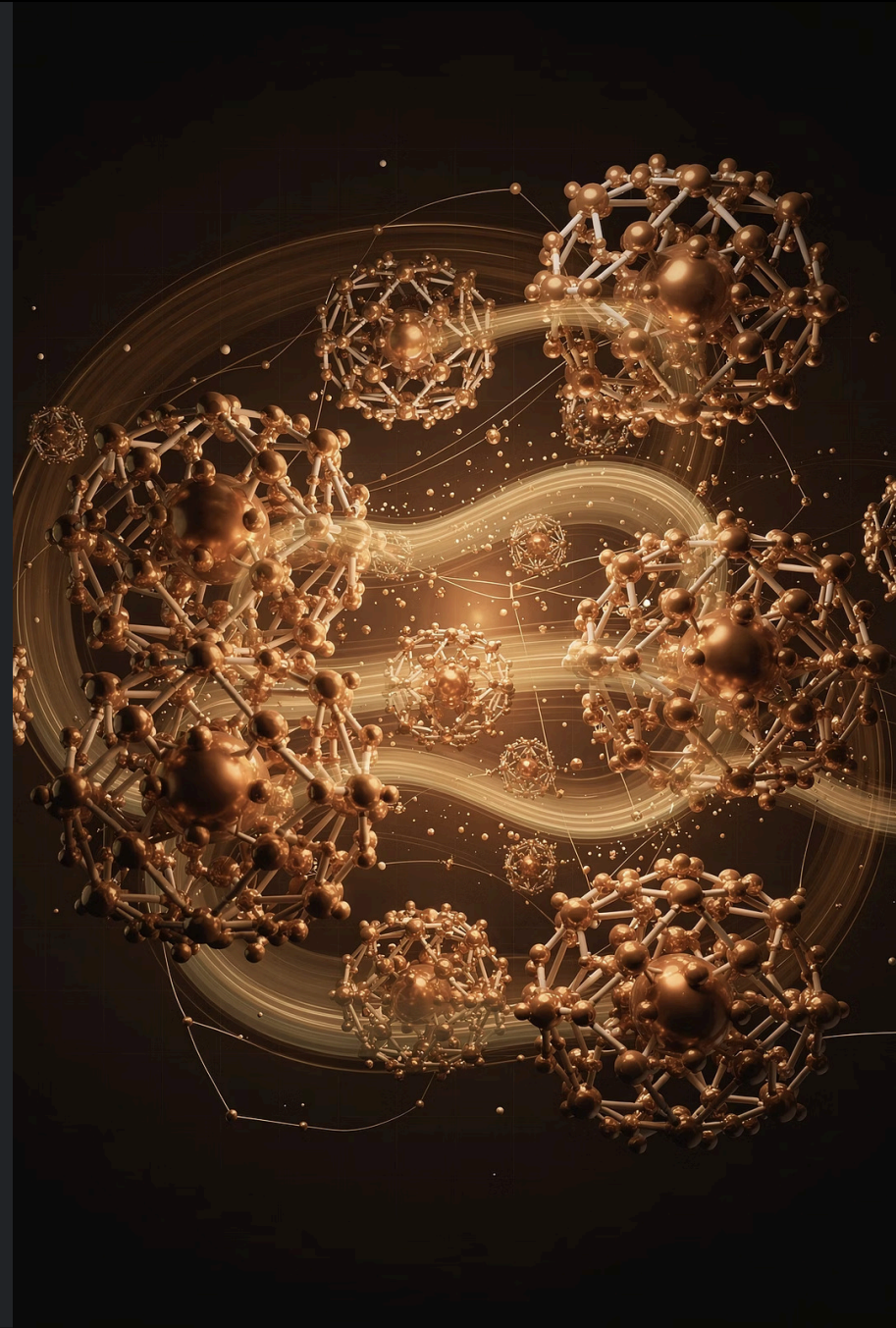
Uyumlu Konfigürasyon

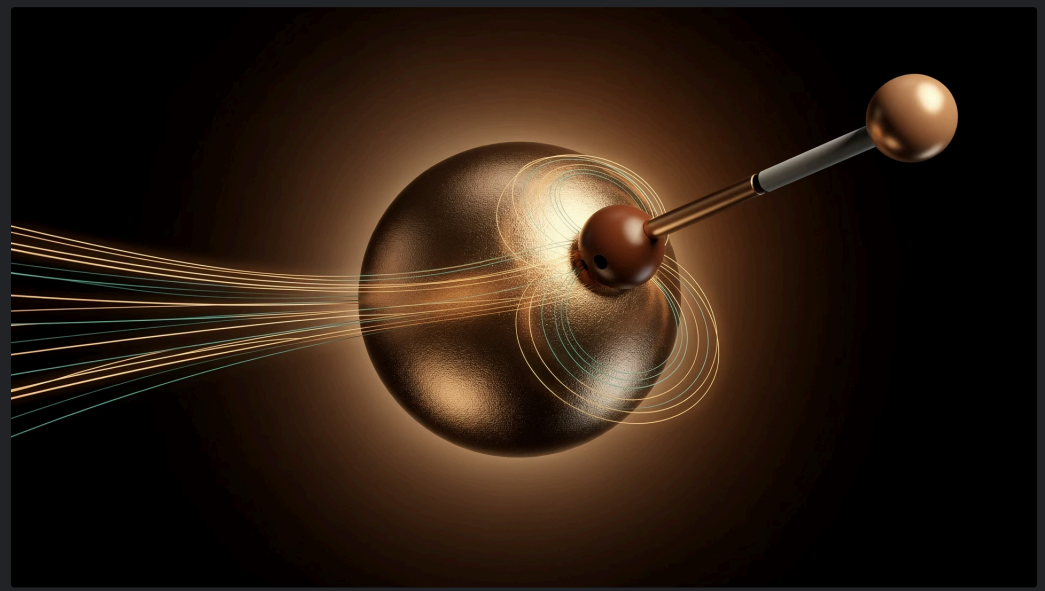
Ortamın koşullarına (konsantrasyon, sıcaklık, çözücü türü) göre en uygun konfigürasyon benimsenir

Dinamik Düzen

"Rastgelelik" değil, her duruma uyum sağlayan dinamik bir düzen söz konusudur

> Şuursuz atomların, ortam değişkenlerine göre kendiliğinden en uygun düzene girmesi, kendi kendine işleyen bir nizama değil — önceden tasarlanmış bir sisteme işaret eder.





Nükleofilik Katılma: 1. Adım — Koordinasyon

Reaksiyon dört adımla ilerler. İlk adım koordinasyondur.

Oksijen Koordinasyonu

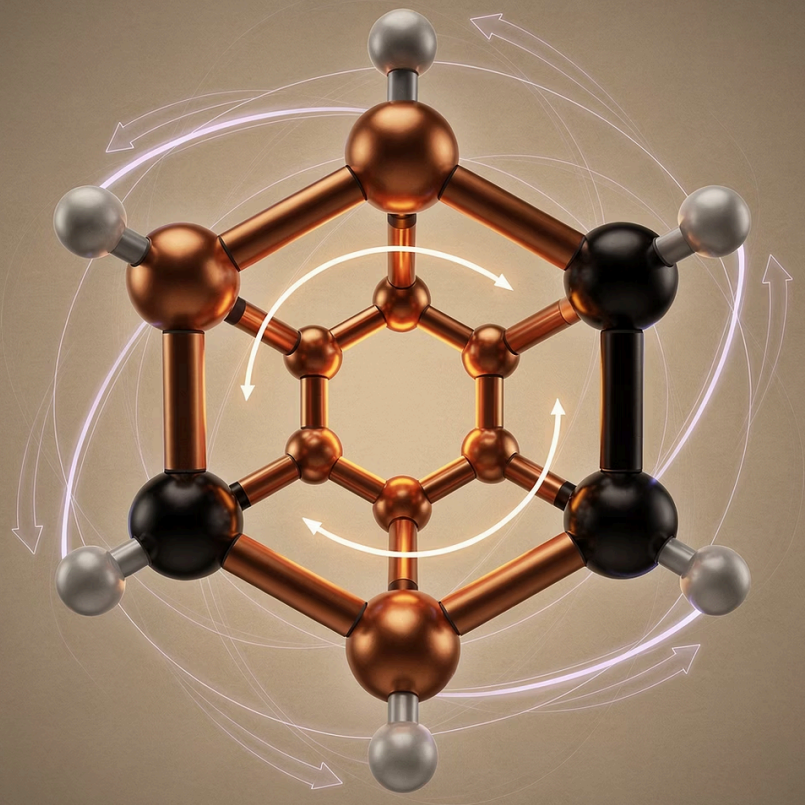
Karbonil bileşiğinin (örn. aseton) oksijen atomu, magnezyuma koordine olur

Elektrostatik Kenetlenme

Bu yaklaşma rastgele bir çarpışma değil; elektrostatik çekim yasalarıyla yönetilen bir kenetlenmedir

Aktivasyon

Koordinasyon, karbonil karbonunu daha elektrofilik hale getirir ve nükleofilik etkileşime hazırlar



Nükleofilik Katılma: 2. Adım — Geçiş Durumu

Reaksiyonun en kritik anı: altı üyeli halkalı bir geçiş durumunun oluşması.

01

Altıgen Halka Düzeni

Magnezyum, oksijen, karbonil karbonu ve alkil grubu altıgen bir halka düzenine girer

02

Enerji Bariyeri

Bu geometri enerji bariyerini düşürür

03

Alkil Göçü

Alkil grubu (R), magnezyumdan koparak karbonil karbonuna göç eder

04

Pi Bağı Elektronları

Pi (π) bağının elektronları oksijen atomuna itilir

Nükleofilik Katılma: 3. ve 4. Adım

3. Adım — Alkoksi Magnezyum Ara Ürünü

Yeni C–C Bağı

Yeni bir C–C bağı kurulur, moleküler iskelet büyütülür

Magnezyum Alkoksit

Karbonil oksijeni, magnezyum alkoksit yapısına (R–C–O–MgX) dönüşür

4. Adım — Hidroliz

Asit İşlemi

Seyreltik HCl veya NH_4Cl çözeltisiyle işleme alınır

Bağ Değişimi

O–Mg bağı kırılır, yerine O–H bağı kurulur

Alkol Elde Edilir

Hedef molekül olan alkol serbest kalır

Yeşil Çözücü: 2-MeTHF

Geleneksel çözücülerin (dietil eter, THF) endüstriyel dezavantajlarına karşılık **2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF)** geliştirilmiştir.

> Tek bir metil grubunun (CH_3) tüm reaksiyon ağını bu denli olumlu etkilemesi, hassas ayarların somut bir göstergesidir.

Yenilenebilir Kaynak

Tarımsal atıklardan (mısır koçanı, şeker kamışı posası) elde edilen furfuralden sentezlenir

Yüksek Kaynama Noktası

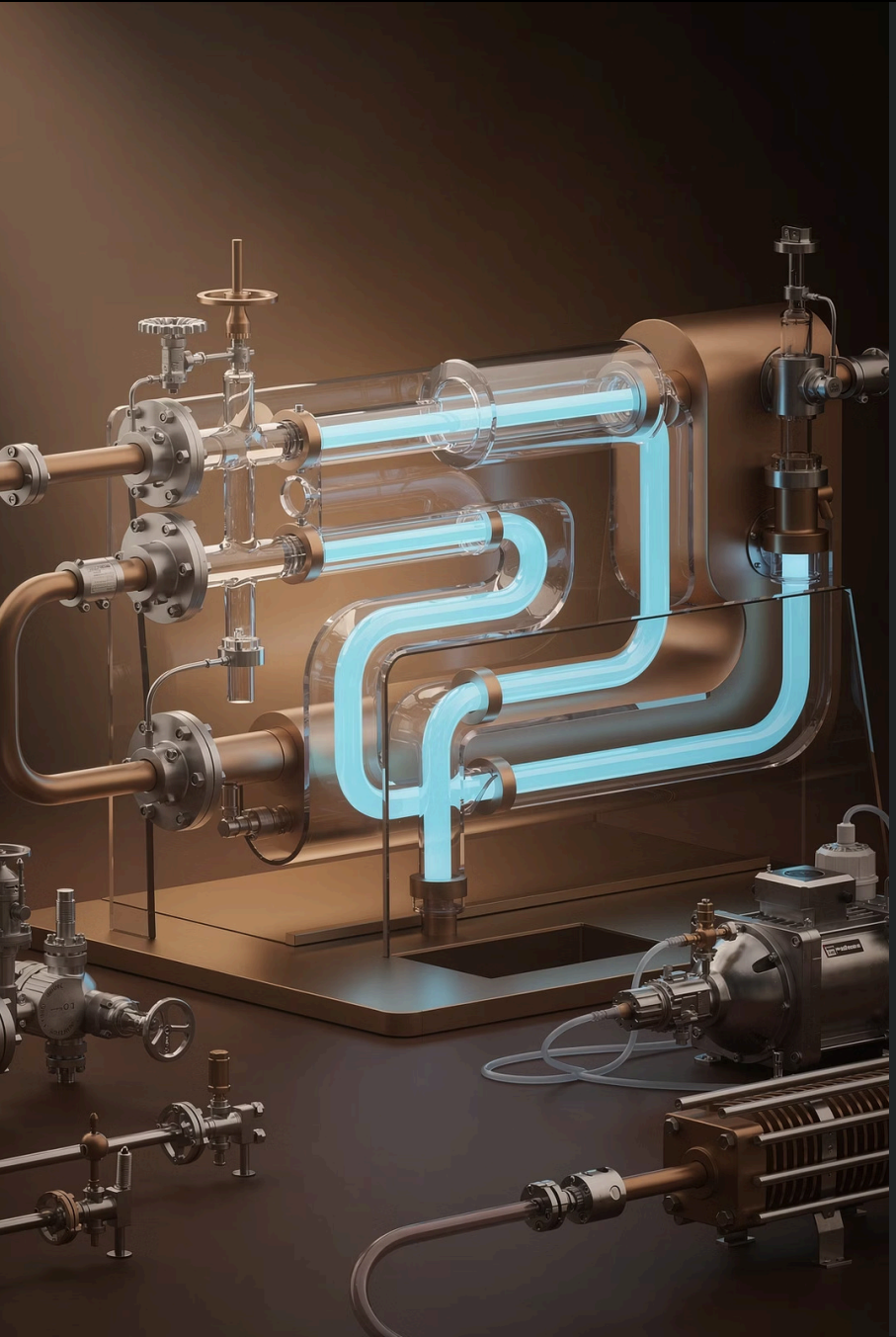
Kaynama noktası THF'den yüksektir (80 °C vs. 66 °C) → daha hızlı kinetik

Kolay Ayrışma

Suyla sınırlı karışır → organik faz reaksiyon sonrasında kolayca ayrılır, atık azalır

Artan Verim

Benzil ve alil Grignard reaktiflerinde verim artar, yan reaksiyonlar azalır



Sürekli Akış Kimyası

Geleneksel kazan reaktörlerinde büyük ölçekli Grignard reaksiyonları ekzotermik ısı birikimi nedeniyle tehlikelidir. Sürekli akış reaktörleri bu sorunu çözmek üzere tasarlanmıştır.

1

Mikro Kanallar

Reaktanlar mikro kanallardan geçirilir; yüzey alanı/hacim oranı maksimize edilir

2

Isı Kontrolü

Isı çok hızlı uzaklaştırılır, sıcaklık hassasiyetle kontrol edilir

3

Anlık Üretim

Organik halojenür, Mg dolgulu kolondan geçirilerek reaktif anlık üretilir — tehlikeli birikim önlenir

4

%96 Dönüşüm

2024 tarihli çalışmada: in-line IR takibiyle günde 1.5 kg ürün, dönüşüm oranı %85'ten %96'ya çıkarıldı

Mekanokimya: Çözücüsüz Sentez

En radikal yenilik: **bilyeli öğütme (ball milling)** yöntemiyle çözücü kullanılmadan Grignard reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi.

01

Hazırlık

Mg talaşları, organik halojenür ve çelik bilyeler bir hazneye konur

02

Mekanik Enerji

Yüksek hızlı sarsma ile oluşan mekanik enerji bağları kırar ve Mg yüzeyini aktive eder

03

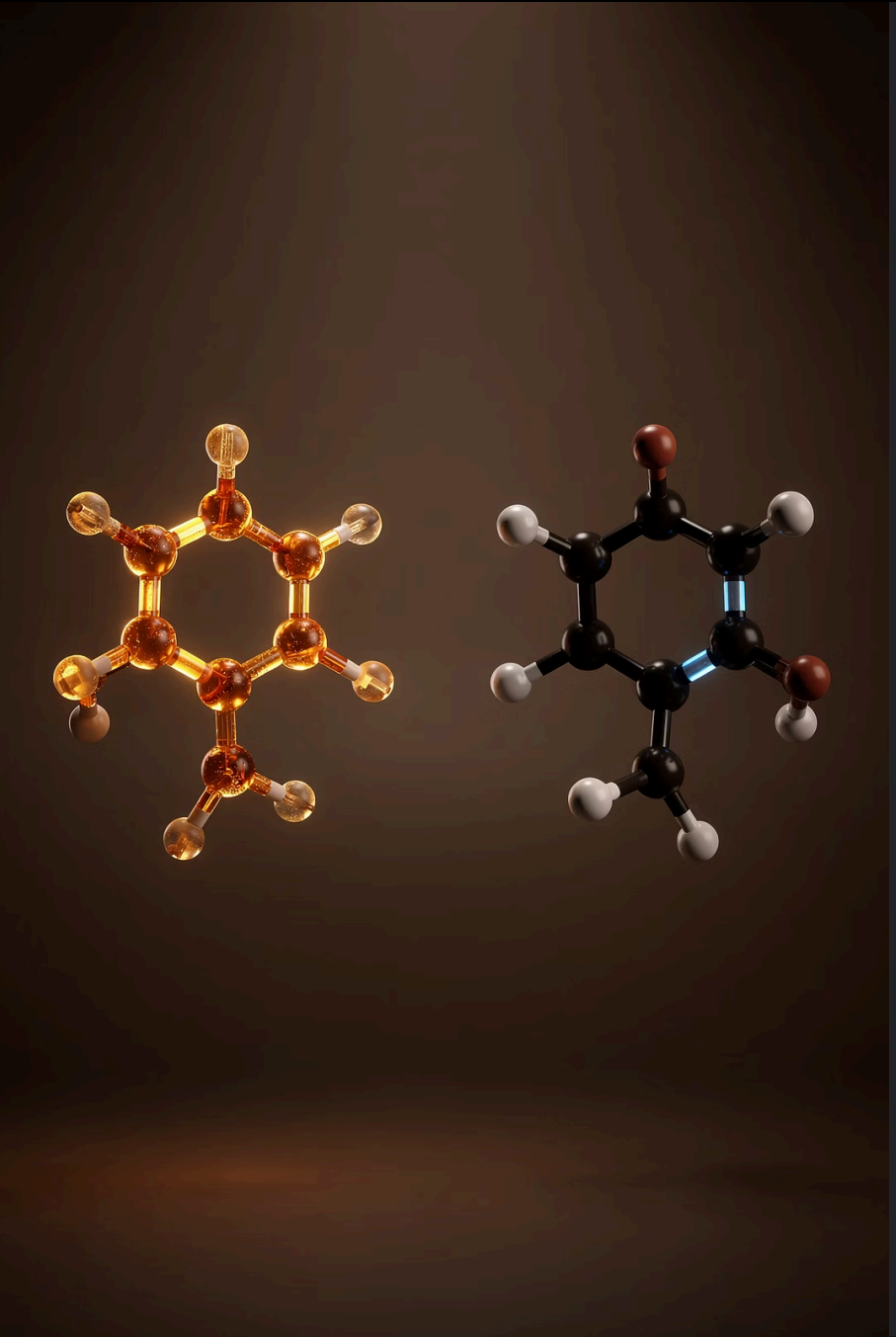
Hokkaido Buluşu

Hokkaido Üniversitesi araştırmacıları, çok az çözücüyle havada bile çalışabilen Grignard reaktifleri sentezledi

04

Dogma Aşıldı

"Asla kuru çözücüde yapılmalı" dogması bu yöntemle aşıldı



Tramadol: Ağrıyı Dindiren Geometri

Grignard reaksiyonu, ağrı kesici tramadolün sentezinde kilit rol oynar.

Hammadde

Metalik magnezyum, 3-bromanisol ve bir Mannich bazı ketonu — bunların hiçbiri tek başına ağrı kesici değildir

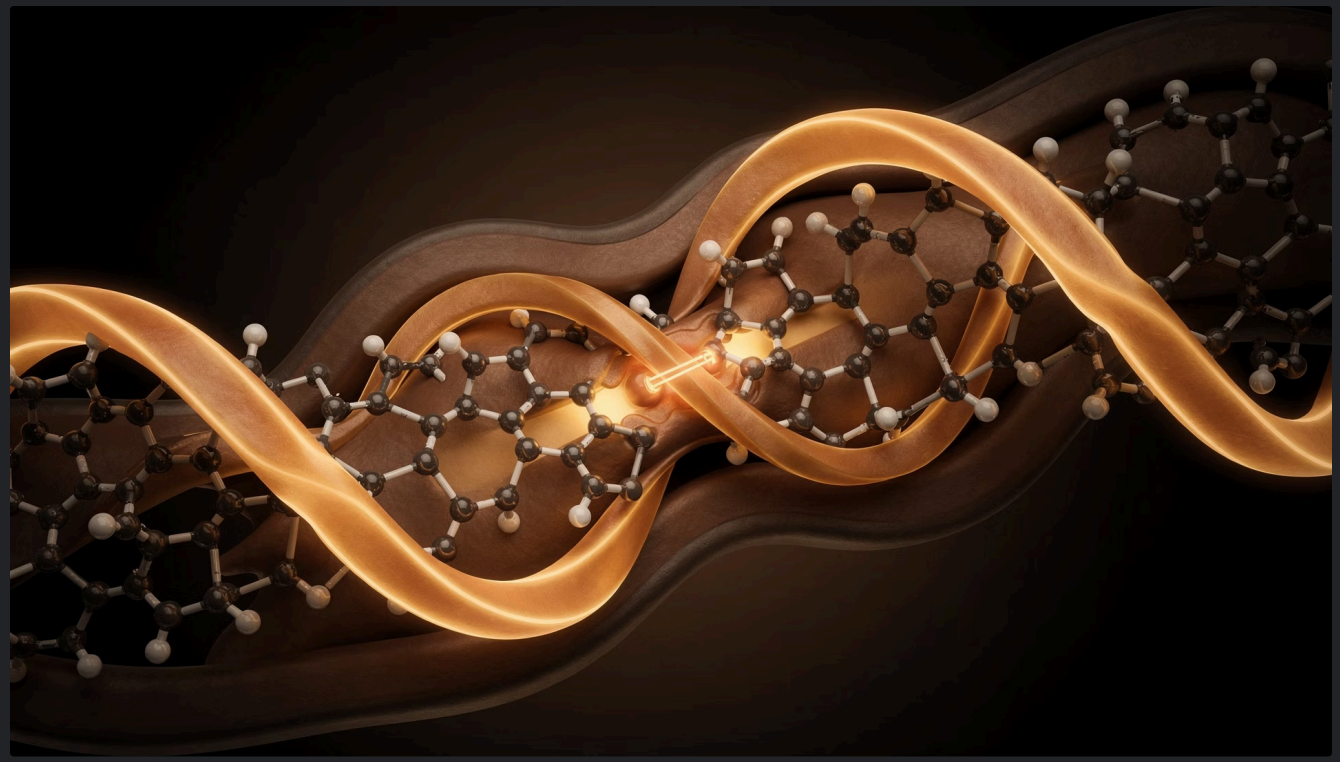
İki İzomer

Grignard reaktifi keton grubuna nükleofilik olarak katılır ve iki izomer oluşur: *cis* ve *trans*

Cis İzomeri

Farmakolojik etkiyi gösteren form **cis** izomeridir; diğeri etkisiz kalabilir veya yan etki yapabilir

> Atomlar aynı, bağlar aynı — yalnızca uzaydaki yönelim farklıdır. Şifa maddenin kendisinde değil, maddenin belirli bir geometrik düzene sokulmasında gizlidir.



Tamoksifen: Kanserle Savaşan Mimari

Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifenin sentezi de Grignard reaktiflerine dayanır.

Tersiyer Alkoller

Aril Grignard reaktiflerinin ketonlara katılmasıyla tersiyer alkoller oluşturulur

Trifeniletilen İskeleti

Asit katalizörlüğünde dehidratasyon ile trifeniletilen iskeleti inşa edilir

Z İzomeri

Yalnızca **Z izomeri** anti-östrojenik aktivite gösterir; E izomeri tam tersine östrojenik etki yapabilir

Atom Ekonomisi

Modern paladyum katalizörlü yöntemlerde atomların neredeyse tamamı ürüne dönüştürülür — **atom ekonomisi** ilkesi

Linalool ve Geraniol: Koku ve Estetik

Parfüm endüstrisinde kullanılan, gül ve lavantanın kokusunu oluşturan moleküller de Grignard yöntemiyle sentezlenir.

Sentez Yöntemi

İsopren türevlerinin Grignard reaktifleriyle birleştirilmesiyle elde edilir

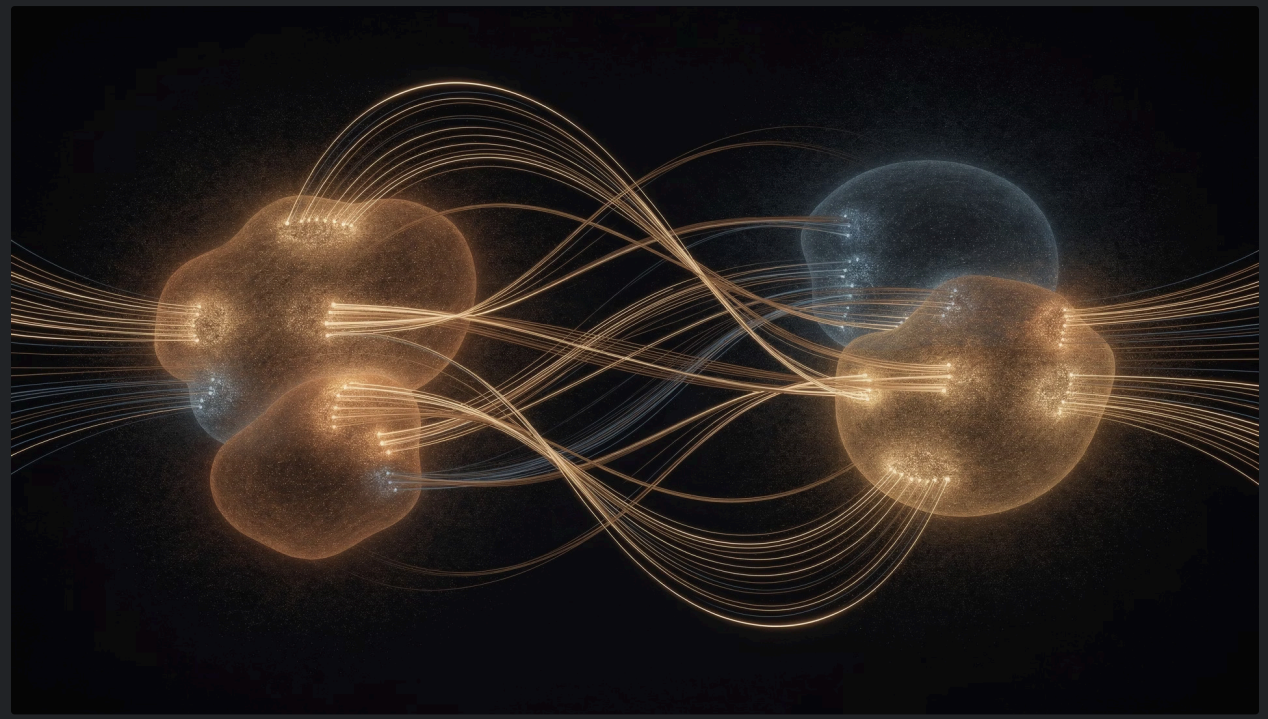
Atomların Sessizliği

Tek başına karbon atomunun kokusu yoktur; hidrojenin de kokusu yoktur

Terkipten Doğan Estetik

Belirli bir düzende birleşince, insan burnundaki reseptörlerle etkileşime giren ve beyinde "güzel" algısı oluşturan bir bileşik ortaya çıkar

> Sanat, maddeden değil **terkipten** kaynaklanır. Atomların kompozisyonu, hammaddenin kendisinde bulunmayan bir işlev ve estetik ortaya çıkarır.



Fail Kim? İndirgemeci Yaklaşımın Ötesi

"Grignard reaktifi karbonile saldırır" ifadesi, cansız moleküle irade atfeden mecazi bir dildir.

→ Gerçekte Olan

Elektron yoğunluğu yüksek bölgeden düşük bölgeye, Coulomb yasası ve orbital örtüşmesi gereği bir elektron akışının gerçekleşmesidir

→ Karar Yok

Molekül karar vermez — tabi olduğu yasaların gereği olarak hareket eder

→ Şuur Yok

Magnezyum, karbon veya bromun şuur, bilgi veya planlama yeteneği yoktur

→ İlmin Sonucu

Ortaya çıkan karmaşık yapı (bir kanser ilacı), hammaddenin becerisi değil; hammaddenin belirli şartlar altında tabi tutulduğu ilmi işlemin sonucudur

Sentez: Perdenin Arkasını Görmek

Bu ders boyunca incelenen her mekanizma, tesadüfi bir kaosun değil, hassas bir nizamın ve belirli bir gayeye yönelik işleyişin tezahürüdür.

1

Magnezyumun Konumu

Magnezyumun periyodik tablodaki konumu, reaktivite ve stabilite arasında kıl payı bir dengeyle belirlenmiştir

2

Schlenk Dengesi

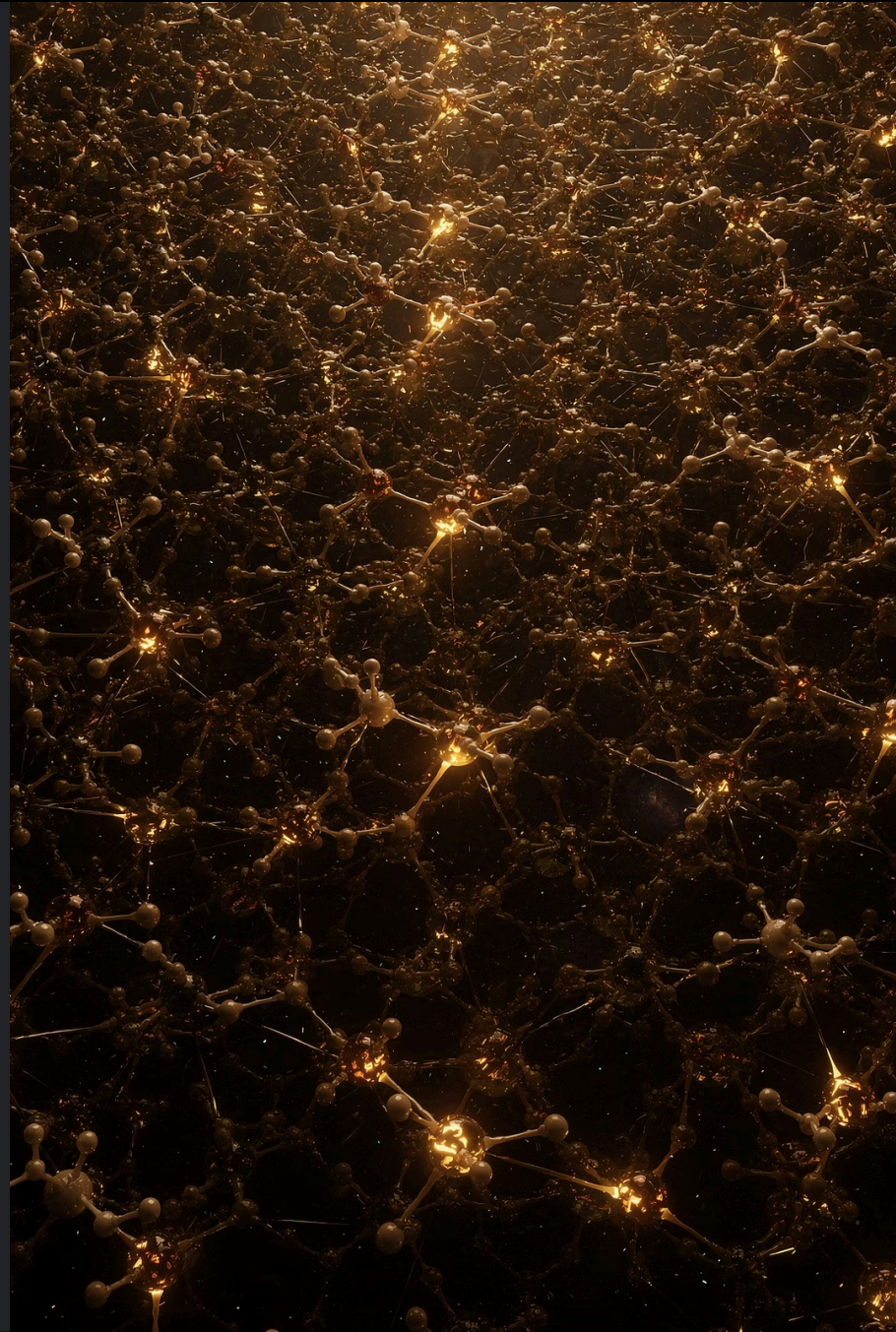
Schlenk dengesi, ortam değişkenlerine göre en uygun konfigürasyonu benimseyecek biçimde kurgulanmıştır

3

Geometrik Şifa

Tramadol ve tamoksifen örnekleri, şifanın maddenin kendisinde değil belirli bir geometrik düzende saklı olduğunu gösterir

4

Nasıl ve Neden

Bilim "nasıl" sorusunu yanıtlar; tefekkür ise bu nizamın ve sanatın ardındaki "kim" ve "neden" sorularını sorar